

# Pharmacothérapie du diabète

FARM 22 (Pharmacothérapie)

Anne Spinewine

10.12.2004

# Objectifs

---

A la fin du cours l'étudiant sera capable de:

- citer les objectifs précis du traitement chez un patient diabétique
- expliquer les 2 principaux schémas d'insulinothérapie chez le diabétique de type 1
- donner les conseils relatifs à l'insulinothérapie (administration, suivi, conservation, ...)
- expliquer l'algorithme de traitement dans le diabète de type 2
- donner des exemples de patients pour lesquels on choisira les molécules suivantes: sulfonylurée, metformine, glinide, analogue ultra-rapide de l'insuline, thiazolidinedione, insuline chez diabétique de type 2
- donner les messages clé dans la prise en charge des complications micro et macrovasculaires
- conseiller le patient par rapport aux hypoglycémies
- citer les explications possibles d'un mauvais contrôle du diabète, et expliquer la démarche à suivre pour optimaliser son contrôle
- Appliquer les concepts théoriques à des cas pratiques de patientes vues à l'officine (interprétation des prescriptions, conseils et réponses aux questions)

# Structure

---

- Diabète: rappels, valeurs glycémiques et objectifs de traitement
- Pharmacothérapie du diabète
  - de type 1
  - de type 2
- Pharmacothérapie des complications
  - aiguës: hypoglycémies
  - chroniques: micro- et macro-vasculaires
- Suivi et divers

# 1. Diabète: rappels et généralités

# 1. Diabète type 1 et 2: rappels

---

## Diabète de type 1

## Diabète de type 2

Patient "type"	Jeune (8-16ans), maigre	>40ans (quoique!), surcharge pondérale, syndrome métabolique
Présentation	Poly-urie, -dypsie, -phagie (Acidose diabétique)	Pas toujours de symptômes Nb ↑ patients non diagnostiqués
Physiopathologie	Destruction auto-immune des cellules $\beta$ (>80%)	"Résistance" à l'insuline ↓ sécrétion insulinaire
Complications	Souvent absentes lors du diagnostic	Souvent présentes lors du diagnostic

# Valeurs de glycémie

Test	Valeurs optimales	Valeurs acceptables	Critères diagnostiques
Glycémie postprandiale	< 180 mg/dl	180-250 mg/dl	≥ 200mg/dl
Glycémie à jeun	90-130mg/dl	130-145 mg/dl	≥ 126mg/dl
Glucosurie	0 g/dl	≤ 0.5 g/dl	
HbA <sub>1c</sub>	≤ 7%	7-8.0 %	

# Objectifs de traitement

---

1. Contrôler les symptômes (hyper- et hypo-glycémie)
2. Obtenir des valeurs glycémiques satisfaisantes
3. Minimiser les complications à long-terme
4. Traiter les complications présentes

## 2. Pharmacothérapie du diabète de type 1

# 2.1. Algorithme de traitement

---

Diagnostic posé



**INSULINOTHERAPIE**

(dose journalière 0.6-0.9 U/kg/j)

**CONVENTIONNELLE**

*Choix du schéma  
d'administration en  
fonction du type de patient*

**BASALE-PRANDIALE**

*Voir copies en annexe*

## 2.2. Insulinothérapie: différents schémas

---

	Conventionnel	Basal-prandial
Principe	Mélange insuline rapide + intermédiaire 2x/jour = 2 injections par jour	- Insuline rapide 3x/j - Insuline lente le soir = 4 injections par jour
Avantages	- Peu d'injections	- Mimetisme l'insulinosécrétion physiologique - Moins de contraintes d'horaires et de repas
Inconvénients	- Régularité dans l'horaire des injections et des repas	- Compliance - Autosurveillance - Hypoglycémies

# 2.1. Algorithme de traitement

Diagnostic posé

**INSULINOTHERAPIE**

(dose journalière 0.6-0.9 U/kg/j)

**CONVENTIONNELLE**

*Choix du schéma  
d'administration en  
fonction du type de patient*

**BASALE-PRANDIALE**

Autosurveillance

Autosurveillance

Contrôle  
sous-optimal

Contrôle  
optimal

Contrôle  
optimal

Contrôle  
sous-optimal

Ajuster doses et/ou type d'insuline  
OU  
Passer au schéma basal-prandial

OK

Ajuster doses et/ou  
type d'insuline

## 2.3. Insulinothérapie: conseil du pharmacien

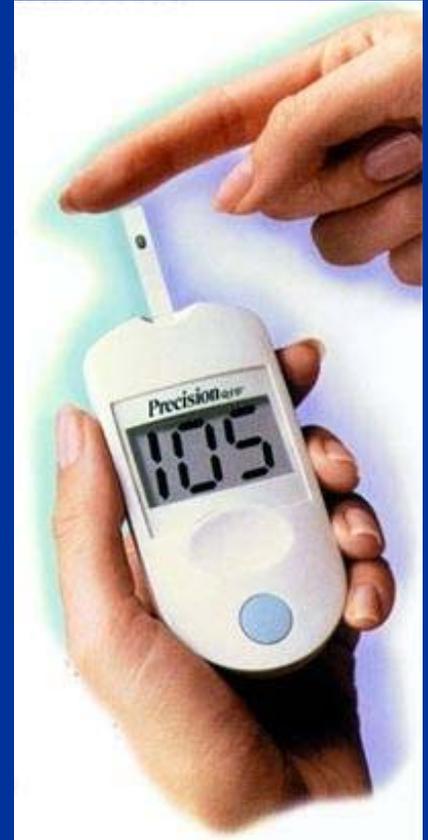
---

- Administration:
  - Voie: ...
  - Temps: ...
  - Agitation: ...
  - Site d'injection: ...
  - Technique d'injection: ...
  - Mélanges d'insulines: ...
- Conservation: ...
- Explication du schéma de traitement

## 2.3. Insulinothérapie: conseil du pharmacien

---

- Auto-contrôle de la glycémie
  - Comment, à quelle fréquence: ...
- Ajustement des doses
  - Rétrospective, prospective
- Situations dans lesquelles les besoins en insuline sont augmentés
- Rappel: 100 UI/ml dans toutes les préparations commerciales; max 2000 UI par prescription pour le remboursement



# Analogues ultra-rapides de l'insuline

## Insuline lispro (Humalog<sup>®</sup>) et aspart (Novorapid<sup>®</sup>)

- Avantages:
  - Injection au moment du repas
  - ↓ fréquence des hypos à distance des repas
- Inconvénients:
  - Risque d'hyperglycémie avant le repas suivant → associer à insuline intermédiaire
  - Plus cher



A utiliser si: - hypos à distance des repas  
- difficulté de respecter la 1/2 heure d'attente entre l'injection et le repas

# Analogues lents: insuline glargine

## Insuline Glargine (Lantus®)

- Avantages:
  - ↓ risque hypoglycémies
  - Meilleure reproductibilité
  - 1 injection / jour (à n'importe quel moment de la journée)
- Remboursé sur attestation du médecin conseil sous certaines conditions précises
- Prise pondérale moindre ?

# 3. Pharmacothérapie du diabète de type 2

# Algorithme de traitement

NON - PHARMACOLOGIQUE

*Contrôle glycémique sous-optimal\**

**MONOTHERAPIE**  
(antidiabétiques oraux)

**POLYTHÉRAPIE**  
(antidiabétiques oraux)

?+ tôt?

**INSULINOTHÉRAPIE**

**!!! Doivent aussi être envisagés!!!**

- Tx HTA
- Tx hyperlipidémie
- Prévention 2ndaire risques cardio-vasculaires

\* La compliance avec le traitement et le régime doivent être ré-évaluées!

## Traitement non-pharmacologique

- 3 mois
- régime + exercice



*Contrôle glycémique sous-optimal\**

## Ajouter monothérapie

- Sulfonylurée (glinide): 1er choix chez sujet non-obèse
- Metformine: 1er choix chez patient obèse



*Choix de la molécule important!*



*Contrôle glycémique sous-optimal\**

## Polythérapie

- ajouter sulfonylurée ou metformine
- place des nouveaux médicaments?



*Thiazolidinediones*



*Contrôle glycémique sous-optimal\**

## Insulinothérapie

Seule ou en association à des anti-diabétiques oraux

# Quelques remarques...

---

- Les sulfonylurées ont des  $t_{1/2}$  différents
  - Long: ! Hypoglycémies (personnes âgées, insuff rénale,...)  
→ ! glibenclamide
- Metformine et acidose lactique?

# Place des glinides

---

- Repaglinide (Novonorm<sup>®</sup>), Nateglinide (Starlix<sup>®</sup>)
- Action plus rapide et moins longue que les sulfonylurées → meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale et moindre risque d'hypo en dehors des repas
- Indiqué en monothérapie ou en association avec la metformine
- Conseil pharmacien:  
"1 repas, 1 dose - pas de repas, pas de dose"
- Pas de preuves actuelles de diminution des complications; plus cher que les sulfonylurées

# Place des thiazolidinediones

---

- Rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>), Pioglitazone (Actos<sup>®</sup>)
- ↓ résistance à l'insuline  
+ nombreux autres effets à l'étude (profil lipidique, inflammation, TA,...)
- Indiqué dans le diabète de type 2 mal équilibré, en association à la metformine ou à une sulfonylurée
- Contre-indiqué en association à l'insuline (oedèmes, insuffisance cardiaque)
- Suivi nécessaire: poids, oedèmes, enzymes hépatiques

# Quand envisager une insulinothérapie?

---

- “Echappement” au traitement oral
- Intervention chirurgicale
- Infections graves
- Infarctus du myocarde
- Aggravation importante des phénomènes dégénératifs
- Autres

# Exercice (JAMA 2002;287:373-376)

## 1. QUIDAM

Qu(o)l Homme, 57 ans, ATCD diabète de type II  
Depuis quand Diagnostiqué il y a 9 ans – HbA1c à la consultation d'aujourd'hui: 8.5%  
Médicaments Glyburide 10mg/j

## 2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical  
Diabète de type II  
Problème pharmaceutique

Objectifs recherchés

Solutions possibles

Solutions retenues

Intervention à effectuer

Suivi

## 1. QUIDAM

Qu(o)l: Homme, 72 ans, ATCD HTA, IDM, IC NYHA II - 83.3kg  
– créatinine sérique 1.7mg/dl  
Plainte polyurie et soif (depuis 2 mois)  
Depuis quand Glycémie à la consultation: 260mg/dl (180 à la consultation 6 mois auparavant)  
Action Aucune  
Médicaments Spironolactone, furosémide, IECA

## 2. Plan de soins pharmaceutiques

Problème médical  
Diabète (nouveau diagnostic)  
Problème pharmaceutique

Objectifs recherchés

Solutions possibles

Solutions retenues

Intervention à effectuer

Suivi

## 4. Prise en charge des hypoglycémies

# Hypoglycémies

---

- Avec l'insuline, les sulfonylurées; pas avec la metformine
- Symptômes: faim, vertiges, tremblements, palpitations,...
- Conseils de prévention doivent être donnés par le pharmacien
- Prise en charge: dépend de l'état de conscience du patient
  - si conscient: sucres oraux
    - *le patient devrait toujours en avoir sur lui!*
  - si inconscient: injection glucose - glucagon (par médecin)

# Hypoglycémies

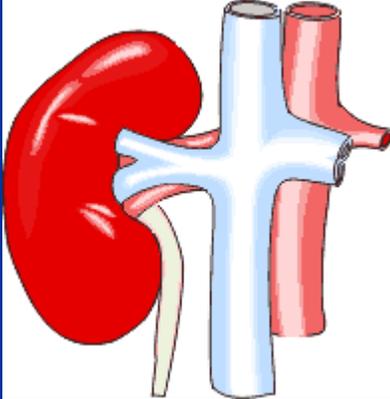
---

- Diminution de la perception des symptômes chez certains patients (si hypoglycémies fréquentes, prise de b-bloquants)
- Patients sous insuline: ne JAMAIS omettre une injection d'insuline après une hypoglycémie!!!!
- Hypos sous Tx par sulfonylurée: peut être grave et nécessiter une hospitalisation!

# 5. Prise en charge des complications chroniques

# Complications **micro**-vasculaires

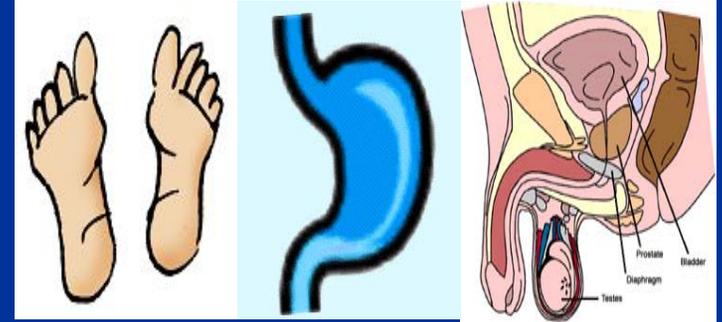
---



Néphropathie



Rétinopathie



Neuropathie

**Message-clé pour les prévenir :**  
**CONTRÔLE DE LA GLYCEMIE**

*Etude DCCT*

# Complications **micro**-vasculaires

---

## Approche thérapeutique supplémentaire:

- Rétinopathie :
  - Contrôle TA, (photocoagulation/vitrectomie)
  - *Suivi: fond d'oeil annuel*
- Néphropathie :
  - IEC/ARA - contrôle TA - arrêt du tabac
  - *Suivi: micro-albuminurie*
- Neuropathie périphérique
  - Voir cours sur la prise en charge de la douleur

# Complications macro-vasculaires

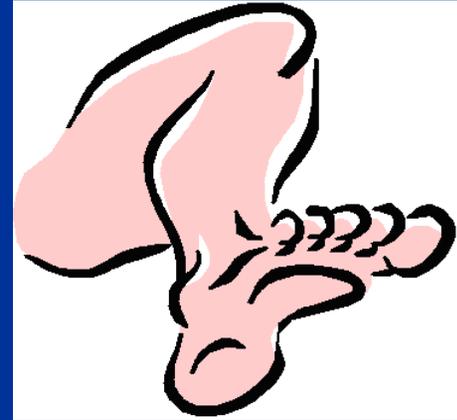
---



Insuffisance  
coronarienne



AVC



Artériopathie  
MI

**Message-clé pour les prévenir :**

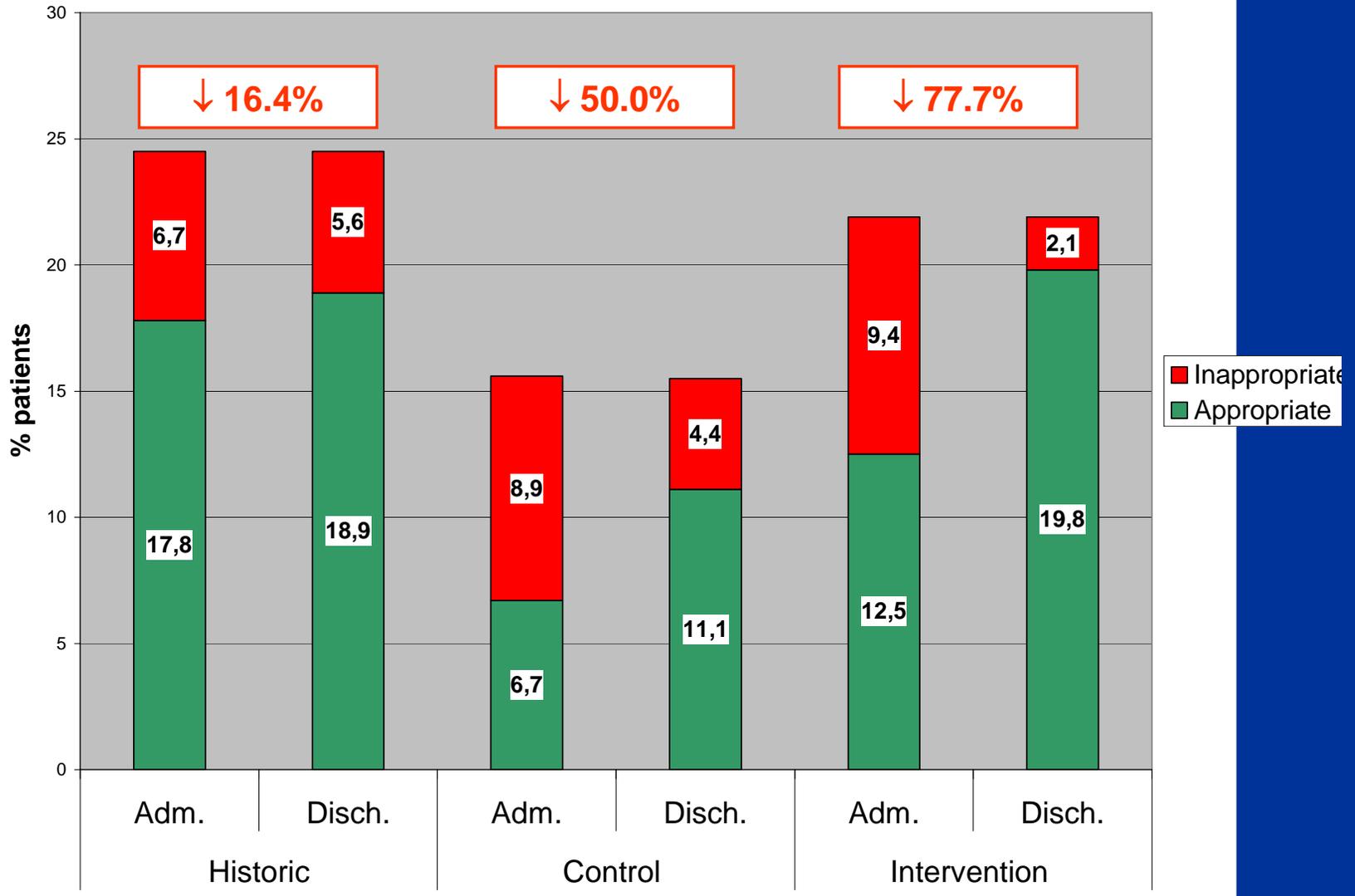
**PRISE EN CHARGE DES FACTEURS DE  
RISQUE**

# Complications **macro**-vasculaires

---

- Arrêt du tabagisme**
- Exercice régulier**
- Alimentation équilibrée**
- **Contrôle de la TA ( $\leq 130/80$  mmHg)**
- Traitement de la dyslipidémie**
- Antiaggrégant plaquettaire**

# Diabetes – Antiplatelet agent



# Complications **macro**-vasculaires

---

*Exemple d'ordonnance chez un diabétique de type 2 - à commenter*

R/ Glucophage<sup>®</sup> 850 (metformine)

S/ 1 co 2x/jour

R/ Aspirine junior<sup>®</sup>

R/ Zestril<sup>®</sup> (lisinopril)

R/ Tenormin<sup>®</sup> (atenolol)

R/ Zocor<sup>®</sup> (simvastatine)

- + stop tabac
- + régime approprié
- + exercice régulier

NB: statine? Fibrate?

# Pied diabétique

---

- Problème majeur - amputations fréquentes
- Physiopathologie: angiopathie, neuropathie, infection, ischémie
- Conseils de prévention très importants - rôle du pharmacien!
- Prise en charge: antibiothérapie, revascularisation, soin des plaies



# 6. Suivi et divers

« Passeport du diabète »

<http://www.passeportdudiabete.be>



# passport du diabète

Formulaire pour la fixation des objectifs thérapeutiques  
(1ère colonne), leur planification et leur suivi (colonnes suivantes)

Année: 20 .. | Date: .. / .. / .. | .. / .. / .. | .. / .. / .. | .. / .. / .. | .. / .. / .. | .. / .. / ..

Objectif	Chaque trimestre selon les besoins, plus ou moins fréquemment						
Poids							
Tabac							
Exercice physique							
Tension artérielle							
Glycémie à jeun							
HbA1c (normale de ..... à .....)							
Contrôle prise de médicaments							
	Annuellement selon les besoins, plus ou moins fréquemment						
Conseil diététicien *							
Evaluation du risque plaies aux pieds							
Conseil podologue *							
Cholestérol total							
cholestérol-HDL							
Triglycérides							
Créatinine sérique							
Microalbuminurie							
Electrocardiogramme							
Ophthalmoscopie							
Vérification lecteur de glycémie							

\* remboursement: conseil alimentaire 2 fois 30 minutes par an, à moins que vous ne bénéficiiez d'un tel remboursement dans un autre cadre réglementaire

ou conventionnel; soins des pieds par podologue 2 fois par an en cas de risque élevé (cf. page 19)

## Objectifs thérapeutiques

Le traitement du diabète ne se limite pas au seul contrôle de la glycémie ! Convenez avec votre médecin de vos objectifs de traitement personnels et notez-les dans la colonne de gauche du formulaire de suivi p. 12-17!

	excellent	bon	moyen	mauvais
<b>Amaigrissement en cas de surcharge pondérale</b> (% de diminution du poids)	> 10	5-10	2-5	< 2
<b>Exercice physique</b>	quotidien	3x /sem.	1-2x /sem.	jamais
<b>Glycémie à jeun</b> (mg/dl)	80-110	110-140	140-180	> 180
<b>HbA1c (%)</b>	< 7	7-8	8-9	> 9
<b>Tabac</b>	non	diminué		oui
<b>Tension artérielle</b> (mm Hg)	< 130/80	< 140/90	< 150/95	> 150/95
<b>Cholestérol total</b> (mg/dl)	< 180	180-220	220-250	> 250
<b>Triglycérides</b> (mg/dl)	< 150	150-180	180-200	> 200

- < signifie moins que; > signifie plus que
- HbA1c – mesure de la moyenne des glycémies des 2 à 3 derniers mois (pour des laboratoires dont les valeurs normales sont comprises entre 4 et 6 %)
- le cholestérol total peut être supérieur en cas de "bon" cholestérol-HDL

## Détermination du risque de plaies aux pieds

(information pour le médecin)

Contrôle des pieds au moins une fois par an:

- dépistage de la neuropathie avec un monofilament 10g
- vérification des déformations orthopédiques:
  - **légères** – têtes métatarsiennes proéminentes avec cors minimes et/ou orteils souples en forme de marteau ou de griffe et/ou hallux valgus restreint < 30°
  - **graves** – anomalies orthopédiques plus prononcées
- palpation des pulsations vasculaires

groupe à risque	0	1	2a	2b	3 (un des suivants)
Neuropathie	non	oui	oui	oui	
Déformation orthopédique	non	non	légère	grave	Charcot
Troubles vasculaires	non	non	non	non	oui
Plaies aux pieds ou amputation antérieure	non	non	non	non	oui
<b>risque</b>	<b>faible</b>	<b>moyen</b>	<b>élevé</b>	<b>très élevé</b>	<b>extrêmement élevé</b>

Mesures:

- à partir du groupe à risque 1: éducation approfondie
- à partir du groupe à risque 2b: renvoi à un podologue gradué (remboursement 2 fois par an dans les groupes à risque 2b et 3: noter le groupe à risque sur la prescription!).
- en cas d'anomalies orthopédiques graves (p.ex. Charcot) ou en cas de plaies aux pieds, le renvoi à une consultation multidisciplinaire du pied diabétique est conseillé!

## Information pour un bon traitement

### Poids

En cas de surcharge pondérale, un amaigrissement de 5 à 10% de votre poids corporel entraîne déjà souvent une amélioration considérable de votre taux de glycémie et de votre risque de complications diabétiques. Convenez avec votre médecin de votre poids à atteindre. Non seulement, vous devez tenter d'atteindre ce poids, mais également essayer de le maintenir.

### Exercice physique

L'exercice physique régulier constitue un élément important dans le traitement du diabète. Il améliore votre condition générale, fait chuter votre taux de glycémie et contribue à la prévention des troubles cardiovasculaires.

### Régulation du taux de glycémie

Une bonne régulation du taux de glycémie diminue considérablement le risque de complications au niveau des yeux, des reins et des nerfs. L'HbA1c est un reflet de la moyenne de vos glycémies au cours des 2 à 3 derniers mois. Une valeur faible indique une bonne régulation. Convenez avec votre médecin de la valeur à atteindre.

### Risque cardiovasculaire

Afin de réduire le risque cardiovasculaire élevé du patient diabétique, il ne suffit pas de corriger le seul taux de glycémie. Tout ce qui contribue à l'obstruction des vaisseaux sanguins doit être évité : tabac, tension artérielle élevée et lipides sanguins élevés (cholestérol et triglycérides).

## Dépister les complications à temps

Pour empêcher l'évolution des complications, il convient de les déceler à temps. Pour ce faire, les examens suivants doivent être pratiqués au moins une fois par an:

- dosage de la microalbuminurie: dépistage d'une petite quantité de protéines (albumine) dans l'urine. Un traitement entamé à temps permettra d'éviter une affection rénale causée par le diabète. On peut mesurer l'incidence sur la fonction rénale en dosant la créatinine dans le sang;
- examen ophtalmoscopique: l'ophtalmologue examine le fond de l'œil avec un faisceau lumineux afin de déceler une atteinte de la rétine. Attention: l'ophtalmologue utilise des gouttes dilatant les pupilles de sorte que vous verrez flou durant quelques heures. Evitez dès lors de conduire un véhicule;
- dépistage d'affections cardiaques: être attentif à des douleurs apparaissant dans la région cardiaque en cas d'effort (angine de poitrine), exécution d'un électrocardiogramme au repos ou à l'effort (test sur vélo);
- examen des pieds: être attentif à la sensibilité de vos pieds qui diminue en cas de neuropathie. Sentir si les artères des pieds battent bien. En cas de risque accru (cf. page 19), il est important de particulièrement bien se soigner les pieds: faire appel à un(e) pédicure ou podologue pour soigner les cors et couper les ongles correctement, porter de bonnes chaussures et (faire) examiner soigneusement ses pieds au moins une fois par semaine.

## Quelles mesures devez-vous adopter vous-même?

Pour une vie active et en bonne santé, vous aurez à cœur, en tant que patient diabétique, d'observer quelques consignes:

- vous informer correctement de votre affection;
- adopter un style de vie sain: ne pas fumer, s'alimenter sainement, pratiquer un exercice physique régulier;
- au besoin, surveiller vous-même une série d'éléments: poids, glycémie (surtout si vous faites des injections d'insuline), tension artérielle, etc.;
- soigner vos pieds soigneusement, porter de bonnes chaussures, consulter en cas de plaies aux pieds;
- prévenir, reconnaître et corriger l'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop faible);
- en cas de maladie accompagnée de fièvre et/ou de vomissements NE PAS arrêter le traitement qui vous a été prescrit et consulter immédiatement votre médecin;
- s'engager à suivre un traitement médicamenteux rigoureux et vous soumettre à un suivi médical régulier;
- consulter votre médecin pour tout symptôme d'apparition brutale.

## Premiers soins en cas de diabète

### L' hypoglycémie (taux de sucre dans le sang inférieur à 70 mg/dl)

- peut survenir chez les personnes traitées avec des comprimés hypoglycémisants ou des injections d'insuline.
- produit généralement une impression de faiblesse avec transpirations et tremblements.
- réagissez immédiatement: prenez 2 morceaux de sucre ou 3 sucres de raisin ou 1/2 verre de limonade (pas light).
- mangez ensuite une petite tartine ou un biscuit.
- veillez à toujours avoir du sucre à portée de main.
- portez une identification de diabétique (par ex. ce passeport) de manière à ce que l'on sache, en cas d'urgence, que vous êtes diabétique.
- veillez à ce que les membres de votre famille, vos amis et collègues sachent comment ils peuvent vous aider en cas d'hypoglycémie.
- parlez-en avec votre médecin!

### Vous êtes pris d'un malaise

- n'arrêtez jamais votre traitement à l'insuline ou vos comprimés hypoglycémisants sans consulter votre médecin au préalable.
- recherchez l'acétone dans l'urine ou le sang si vous avez appris comment procéder.
- n'hésitez pas à demander une assistance médicale, surtout lorsque ne parvenez à manger que peu, ou vomissez constamment ou constatez la présence d'acétone dans l'urine ou le sang.
- contrôlez votre taux de sucre dans le sang si vous disposez d'un lecteur de glycémie et adaptez au besoin votre traitement.

# 6.1. Mauvais contrôle: Pourquoi? Que faire?

---

➔ Trouver la (les) raisons en posant des questions  
+ proposer une solution

## CAUSES POTENTIELLES

- Education du patient: insuffisante ou inappropriée
- Régime non-suivi
- Mauvaise compliance
- Thérapie inappropriée: choix du médicament, doses, interactions médicamenteuses ...

# 6.1. Mauvais contrôle: Pourquoi? Que faire?

---

## CAUSES POTENTIELLES (suite)

- Changement dans le mode de vie du patient: p ex exercice, alimentation, ...
- ↑ besoins en insuline: infection, maladie intercurrente, chirurgie, puberté, grossesse
- Diabétique de type 1: résistance à l'insuline
- Médicaments !!!

# Médicaments “perturbateurs”

## 1. Médicaments qui peuvent ↑ la glycémie:

- Glucocorticoïdes
- Thiazides,  $\beta$ -bloquants
- Sympathomimétiques
- Neuroleptiques (clozapine, olanzapine,...)
- Sirops à base de glucose

## 2. Médicaments qui peuvent ↓ la glycémie

- Insuline, sulfonylurées
- Salicylés
- $\beta$ -bloquants (+ masquent les symptômes d'hypoglycémie)
- Alcool

## 6.2. Pour en savoir plus

---

- Le suivi du patient diabétique - Document SSPF
- Fiche de transparence: la prise en charge du diabète de type 2 – Juin 2003 - [http://www.cbip.be/pdf/tft/TFT\\_2003F\\_diab.pdf](http://www.cbip.be/pdf/tft/TFT_2003F_diab.pdf)
- Passeport du diabète
- Association belge du diabète (ABD) [www.diabete-abd.be](http://www.diabete-abd.be)
- Pharmactuel mars-avril 2001, n°2: traitement du diabète sucré
- DiPiro et al. - Pharmacotherapy - Chapitre sur le diabète
- Gimenez et al. Pharmacie clinique et thérapeutique (Masson) - chapitre sur le diabète
- Buysschaert et Djrolo. Le diabète de type 1: définition, épidémiologie et traitement. Louvain Med 2000;119:S251-S258
- Hermans MP. Diabète de type 2 et adaptation thérapeutique. Louvain Med 1998;118:S2-S8
- National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes - 2002 - disponible sur le site [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Articles plus spécifiques disponibles sur demande